

РЕАКЦИЯ АЗОСОЧЕТАНИЯ ЕНАМИНОАМИДОВ РЯДА 3,3-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА С СОЛЯМИ АРИЛДИАЗОНИЯ

© 2019 г. А. Г. Михайловский^а*, Е. С. Погорелова^а, Н. Н. Першина^а,
Е. Н. Люст^а, М. В. Дмитриев^б**

^а ФГБОУ ВО МЗ РФ «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая 2
*e-mail: neorghim@psfa.ru

^б ФГБОУ ВО РФ «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
**e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 03 апреля 2019 г.
После доработки 14 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Реакция азосочетания (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(*n*-толил)-ацетамида с солями арилдiazония приводит к (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-*N*-(*n*-толил)-2-(2-арилгидразо)ацетамидам. Структура гидразона доказана данными ЯМР ¹H спектроскопии и РСА. При отсутствии *N*-*n*-толильного заместителя в амидной группе продукты азосочетания существуют в растворе в виде азо-гидразо таутомеров. Изучены электронные спектры поглощения.

Ключевые слова: (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(*n*-толил)-ацетамид, азосочетание с солями арилдiazония, (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-*N*-(*n*-толил)-2-(2-арилгидразо)ацетамида, отсутствие *N*-*n*-толила, азо-гидразо-таутомерия.

DOI: 10.1134/S0514749219100057

Реакция азосочетания енаминов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с солями diaзония изучалась ранее с различными по строению енаминами. Авторами работы [1] показано, что сочетание 1-метил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с двукратным количеством соли diaзония приводит к образованию формазанов. Это объясняется тем, что в названных енаминах есть возможность замещения двух атомов водорода метильной группы. В случае, когда такая возможность имеется лишь для одного атома водорода, следует ожидать образования азокрасителя, который может переходить в форму гидразона. При этом в зависимости от структурных факторов и создаваемых условий среды для продукта азосочетания следует ожидать форму только гидразона или азокрасителя или смесь азо-гидразо таутомеров. Например, при азосочетании с солями diaзония основания дротаверина [2] образуются гидразоны. В то же время третичные

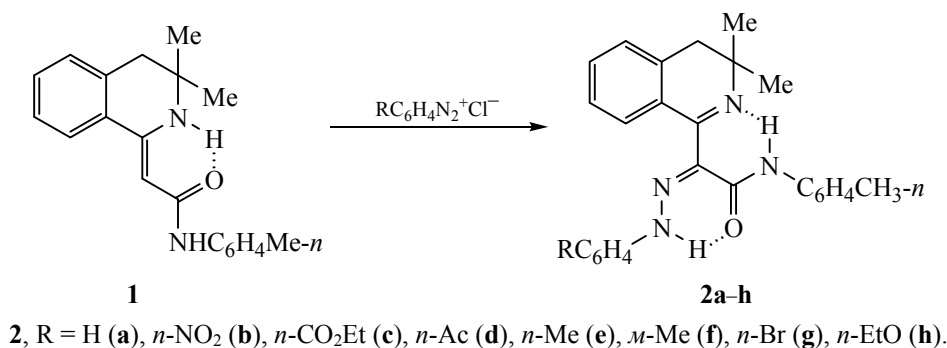
енаминокетоны ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина образуют в этой реакции азосоединения [3].

Соединения, имеющие в своей структуре изохинолин, широко известны в качестве лекарственных и биологически активных веществ [4, 5]. В ряде молекул лекарственных веществ присутствует также фрагмент гидразона [6, 7]. Таким образом, гидразоны ряда изохинолина могут рассматриваться в качестве потенциальных лекарственных веществ.

Целями данной работы является исследование реакции азосочетания енаминоамидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с солями diaзония и изучение строения полученных продуктов в зависимости от структуры азосоставляющей.

Исследования показали, что (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(*n*-толил)-

Схема 1.



ацетамид **1** при азосочетании с солями арил-диазония образует соединения **2a-h** (схема 1).

По данным спектров ЯМР ¹H и РСА, продукты **2a-h** существуют в виде гидразона, наличие формы азокрасителя для них не выявлено.

В то же время амид **3** без заместителей при амидном атоме азота образует при азосочетании соединения **4a-d**, для которых, согласно данным спектров ЯМР ¹H, характерна азо-гидразонная таутомерия (схема 2).

Полученные соединения **2a-h** и **4a-d** представляют собой кристаллические вещества, их окраска варьирует от ярко-желтой до красной. Все они растворимы в хлороформе и ДМСО, трудно растворимы в спирте и бензоле.

В ИК спектрах соединений **2a-h**, снятых в CHCl₃ в концентрации 0.01 моль/л, наблюдаются уширенные полосы поглощения хелатированных групп С=О и NH соответственно в области 1605–1615 и 3010–3040 см⁻¹.

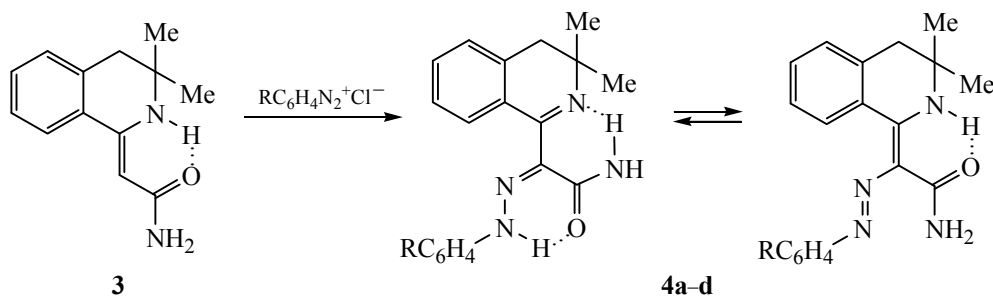
В спектрах ЯМР ¹H гидразонов **2a-h**, в отличие от исходного амида **1**, имеются синглеты протонов в области 13.18–13.45 и 14.01–14.47 м.д., что на 3–4 м.д. превышает величину химсдвига сигнала NH

изохинолинового цикла в исходном амиде **1** (10.08 м.д.) и сходных с ними енаминоамидов [8]. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что во внутримолекулярном взаимодействии принимает участие не амидный карбонил, а амидная NH и азометиновая группа изохинолинового цикла. При этом отсутствует раздвоение каких-либо сигналов, что свидетельствует в пользу одной формы.

ИК спектры амидов **4a-d** содержат полосы поглощения хелатированных групп NH (3120–3200 см⁻¹) и С=О (1605 см⁻¹).

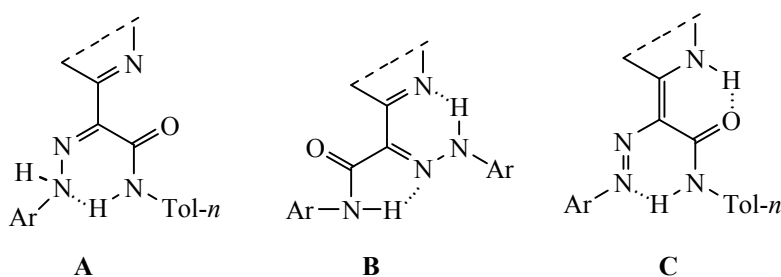
В спектрах ЯМР соединений **4a-d** имеются синглеты протонов групп NH примерно равной интенсивности, которые соответствуют по химсдвигу синглету протона группы NH изохинолинового цикла (10.05–10.08 м.д.). Вторая группа синглетов протонов групп NH существенно отличается по химсдвигу: 12.40–12.60 и 13.70–13.90 м.д. Кроме того, имеет место раздвоение синглетов метильных групп в положении 3 и метиленовой группы в положении 4. Все эти факты свидетельствуют о наличии в растворе двух азо-гидразо таутомеров примерно в равных соотношениях.

Схема 2.



4, R = *m*-Br (**a**), *n*-NO₂ (**b**), *n*-MeO (**c**), *n*-EtO (**d**).

Схема 3.



Масс-спектры гидразонов **2a–h** содержат пики молекулярного иона. Наиболее устойчива к электронному удару молекула, содержащая этокси-группу ($[M]^+$ 94%), наименее устойчива – нитро-группу ($[M]^+$ 32%). Для всех гидразонов этого ряда характерен пик m/z 185 (32–100%), вероятная структура для него – радикал 3,3-диметил-1-метилимино-3,4-дигидроизохинолина ($C_{12}H_{13}N_2$). Масс-спектры 5 из 8 соединений содержат осколочный пик с массой 158 небольшой интенсивности (7–16%), подходящей структурой для которого является остаток 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина ($C_{11}H_{12}N$). Характерными для всего ряда являются пики более лёгких осколочных ионов: 106 (5–100) $[CH_3C_6H_4NH]^+$ и 91 (11–100) $[CH_3C_6H_4]^+$.

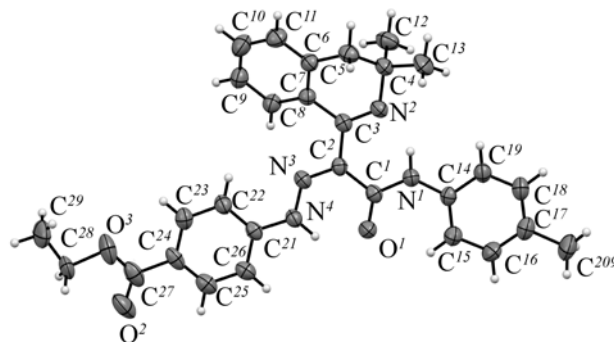
Масс-спектры незамещённых амидов **4a–d** схожи со спектрами соответствующих *N-n*-толил-замещённых амидов **2a–h**. Все они содержат пик молекулярного иона интенсивностью от 10% (*n*-NO₂) до 72% (*n*-EtO), что отражает возрастание устойчивости молекулы с ростом донорной способности заместителя. Масс-спектры амидов **4b–d** содержат пик, соответствующий массе $[M - 1]^+$ (21–100%). Имеются также названные выше осколочные пики 185 и 158. Наиболее интенсивным оказался осколочный пик группы CONH₂ (83–100%).

На основании спектральных данных для соединений **2a–h** можно было бы предложить, помимо представленной формулы гидразона, другое строение и другие конфигурации, например, структуры А, В, С (схема 3). С целью более точного доказательства структуры был осуществлен РСА на примере соединения **2c**. Монокристалл был получен медленной перекристаллизацией из 2-пропанола.

Согласно данным РСА, соединение **2c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии (см. рисунок). Длины связей и валентные углы в соединении принимают

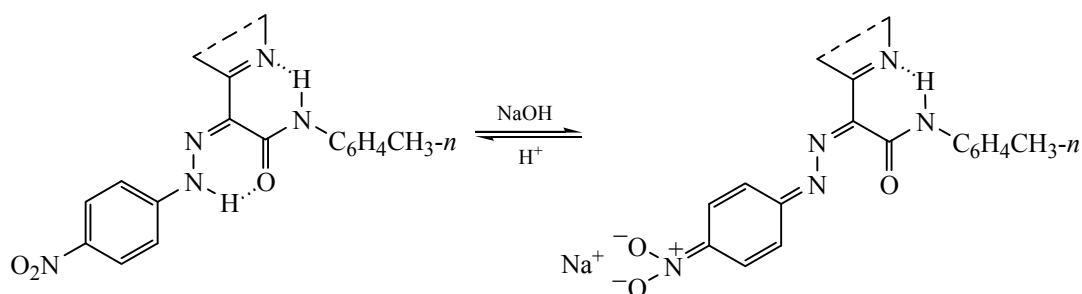
стандартные для соответствующих атомов значения. Дигидропиридиновый цикл находится в конформации «искаженная ванна», атомы C⁴ и N² отклоняются от плоскости C⁵C⁶C⁷C³ на 0.87 и 0.42 Å соответственно. Большая часть молекулы (за исключением изохинолинового цикла) приблизительно плоская, что обуславливает наличие системы сопряженных кратных связей. Геометрия молекулы также стабилизирована двумя внутримолекулярными водородными связями N⁴–H⁴…O¹ и N¹–H¹…N²; параметры ВВС: N¹–H¹ 0.90(2), N⁴–H⁴ 0.97(3), H⁴…O¹ 1.78(4), H¹…N² 1.84(2), N⁴…O¹ 2.544(4), N¹…N² 2.643(4) Å, углы N⁴H⁴O¹ 133(3)° и N¹H¹N² 147(2)°. Укороченные межмолекулярные контакты в кристалле отсутствуют.

Окраска полученных веществ варьирует в зависимости от заместителя. В связи с этим возникает вопрос о связи окраски со спектрами поглощения в видимой и УФ области. Спектры всех полученных соединений, снятые в метаноле, содержат бензольную полосу поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода в области 202–203 нм ($\log \epsilon$ 4.12–4.50) [9]. Наблюдается также полоса поглощения, соответствующая $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу замещённого бензола в области 230–251 нм ($\log \epsilon$ 4.07–4.51). Спектры содержат К-полосу, соответствующую $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу электронов всей сопряжённой



Общий вид молекулы соединения **2c** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Схема 4.



2b

системы (347–392 нм, $\log \epsilon$ 4.15–4.59). В ряде случаев можно отметить влияние заместителя в ароматическом ядре фрагмента гидразона на положение λ_{\max} К-полосы. В ряду гидразонов **2a–h** положение максимума этой полосы сдвинуто bathochromно как для наиболее электроакцепторного (*n*-NO₂), так и наиболее электродонорного заместителя (*n*-EtO), сдвиги относительно незамещенного бензола составляют соответственно 24 и 17 нм. Тот факт, что доноры и акцепторы действуют здесь в одном направлении, свидетельствует о сложном электронном взаимодействии в сопряженной системе.

Молекула гидразонов **2a–h** содержит в своей структуре как минимум три основных атома азота, соответственно при подкислении среды картина спектра должна меняться. Анализ спектров кислых растворов (0.1 м HCl в 80% метаноле) показывает гипсохромный сдвиг названной выше К-полосы на 30–40 нм и появление новой полосы поглощения в области 409–454 нм ($\log \epsilon$ 4.18–4.56). Ее возникновение можно объяснить тем, что при протонировании атомов азота возрастает полярность в цепи сопряжения и соответственно вероятность электронных переходов. Анализ величин λ_{\max} новой полосы поглощения показывает, что по сравнению с незамещенным фенилом (426 нм) акцепторные заместители вызывают гипсохромный (409–418 нм), донорные – bathochromный (431–454 нм) сдвиги. Попытка корреляции частот поглощения с константами Гаммета не даёт удовлетворительных результатов. Вероятно, эффект заместителя затухает вследствие длинной цепи сопряжения, также трудно говорить о степени протонирования всех атомов азота, в результате выполнение принципа линейности свободных энергий не наблюдается.

Отдельно следует отметить свойства соединений **2b** и **4b**, содержащих в *n*-положении нитро-

группу. В 10% водно-спиртовом растворе NaOH окраска раствора меняется от оранжевой до фиолетовой, что сопровождается появлением новой полосы поглощения в видимой области (λ_{\max} 514 нм, $\log \epsilon$ 4.18). При подкислении или разбавлении раствора окраска возвращается к исходной (схема 4).

Таким образом, при азосочетании (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(*n*-толил)-ацетамида с солями арильдиазония образуются (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-*N*-(*n*-толил)-2-(2-арилгидразон)ацетамида, форма гидразона доказана данными спектров ЯМР ¹H и РСА. При отсутствии *N*-*n*-толильного заместителя в амидной группе для продуктов азосочетания в растворе характерна смесь азо-гидразо таутомеров. Это можно объяснить повышенной кислотностью протона группы CONHAr по сравнению с CONH₂, т.к. ароматический радикал является электроакцепторной группой. Следовательно, N–H связывание в случае *N*-(*n*-толил)-замещенных более предпочтительно, чем взаимодействие групп NH и CO.

Полученные гидразоны, имеющие в своей структуре изохинолиновый цикл, представляют интерес в качестве биологически активных веществ и красителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы в растворе CDCl₃ на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в растворе CHCl₃ в концентрации 0.01 моль/л. Масс-спектры сняты на приборе FINIGAN MAT INCOS 50 (70 эв, ЭУ). Электронные спектры поглощения гидразонов **2a–h** и **4a–d** сняты на приборе UV-1800 Shimadzu в метаноле в концентрации 2.5×10^{-5} моль/л, спектры

обработаны с помощью программы UV Probe 2.42. Элементный анализ проводили на приборе CHNS-932 Leco Corporation.

Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон-этанол-хлороформ, пятна окрашены в оранжевый цвет.

Синтез исходных веществ **1** и **3** описан в работе [8]. Все вещества перекристаллизованы из пропан-2-ола.

Рентгеноструктурный анализ соединения **2c** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Сингония кристалла (C₂₉H₃₀N₄O₃, *M* 482.57) моноклинная, пространственная группа *P*2₁/*n*, *a* 9.090(3), *b* 17.872(5), *c* 16.472(6) Å, β 101.71(3)°, *V* 2620.4(15) Å³, *Z* 4, *d*_{выч} 1.223 г/см³; μ 0.081 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [11] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [12] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель «наездника». Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0766, *wR*₂ 0.1864 [для 2144 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *R*₁ 0.2242, *wR*₂ 0.2662 (для всех 6167 независимых отражений), *S* 0.977. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1906913 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-(2-фенилгидразоно)-N-n-толил-ацетамид (2a). Диазотирование и азосочетание проводили по общим методикам [2, 3]. Свежеперегнаный анилин в количестве 10 ммоль (1 мл) смешивали с 10 мл водно-спиртовой смеси (1:1 по объёму), добавляли 2 мл концентрированной HCl. К полученному раствору гидрохлорида анилина при 3–5°С прибавляли по каплям раствор 0.94 г (11 моль) нитрита натрия в 6–8 мл воды (йодкрахмальная проба). Избыток HNO₂ удаляли действием мочевины. Используемый в качестве азосоставляющей енаминоамид **1** в количестве 3.01 г (10 ммоль) растворяли в 150 мл водно-спиртовой смеси с

добавлением 0.5 мл концентрированной HCl, смесь охлаждали до 8–10°С, после чего добавляли приготовленную соль диазония. Поддерживая температуру не выше 10°С, прибавляли медленно по каплям насыщенный раствор ацетата натрия до pH 8, а затем около 100 мл ледяной воды до полного выпадения осадка, смесь выдерживали ещё 30 мин при 20°С. Осадок отфильтровывали, тщательно промывая водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 2.78 г (68%), оранжевые кристаллы, т.пл. 130–132°С. УФ спектр, λ_{\max} (log ϵ): 202 (4.81), 239 (4.42), 368 (4.46); 0.1 м HCl: 426 (4.20). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3070 (NH хелат), 1640 (C=N), 1615 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.59 с (6H, 2CH₃), 2.39 с (3H, CH₃-Ar), 2.92 с (2H, H^d), 7.03 – 7.83 м (13H_{аром}), 13.43 с (1H, NH), 14.04 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 410 (48) [M]⁺, 409 (63) [M – 1]⁺, 276 (8) [M – C₈H₈NO(CONHTol)]⁺, 185 (43) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 158 (7) [C₁₁H₁₂N (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 105 (37) [C₇H₇N]⁺, 91 (42) [C₇H₇]⁺, 77 (100) [Ph]⁺. Найдено, %: C 75.97; H 6.26; N 13.71. C₂₆H₂₆N₄O. Вычислено, %: C 76.07; H 6.38; N 13.65. *M* 410.21.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-[2-(4-нитрофенил)гидразоно]-N-n-толилацетамид (2b) получили аналогично гидразону **2a** из 1.38 г (10 ммоль) *n*-нитроанилина и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Раствор соли диазония использовали в виде тонкодисперсной суспензии. Выход 2.87 г (63%), оранжевые кристаллы, т.пл. 234–236°С. УФ спектр, λ_{\max} (log ϵ): 202 (4.36), 251 (4.08), 392 (4.20); 0.1 м HCl: 409 (4.54). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3040 (NH хелат), 1640 (C=N), 1608 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38 с (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, CH₃-Ar), 2.87 с (2H, H^d), 7.20–8.32 м (12H_{аром}), 13.29 с (1H, NH), 14.47 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 455 (32) [M]⁺, 454 (35) [M – 1]⁺, 185 (100) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 134 (7) [C₈H₈NO(CONHTol)]⁺, 91 (7) [C₇H₇]⁺, 43 (6) [CONH]⁺, 30 (5) [NO]⁺. Найдено, %: C 68.56; H 5.53; N 15.45. C₂₆H₂₅N₅O₃. Вычислено, %: C 68.56; H 5.53; N 15.37. *M* 455.20.

(Z)-этил 4-{2-[1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-оксо-2-(*n*-толиламино)этилиден]-гидразинил}бензоат (2c) получили аналогично гидразону **2a** из 1.81 г (10 ммоль) этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты (анестезина) и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 3.47 г (63%), оранжевые кристаллы, т.пл. 174–176°С. УФ спектр, λ_{\max} (log ϵ): 202 (4.83), 239 (4.51), 371 (4.20); 0.1 м HCl: 417

(4.30). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (NH хелат), 1640 (C=N), 1715 (CO₂Et), 1608 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.39 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.2 Гц), 2.32 с (3H, CH₃), 2.83 с (2H, H⁴), 4.38 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.2 Гц), 7.27–8.01 м (12H_{аром}), 13.18 с (1H, NH), 14.08 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 482 (74) [M]⁺, 481 (100) [M – 1]⁺, 348 (8) [M – CONHTol]⁺, 185 (69) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 158 (12) [C₁₁H₁₂N (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 149 (56) [C₆H₄CO₂C₂H₅]⁺, 133 (18) [CONHTol – 1]⁺, 91 (85) [C₇H₇]⁺, 43 (21) [CONH]⁺, 29 (26) [C₂H₅]⁺. Найдено, %: C 72.03; H 6.18; N 11.68. C₂₉H₃₀N₄O₃. Вычислено, %: C 72.18; H 6.27; N 11.61. *M* 482.23.

(Z)-2-[2-(4-ацетилфенил)гидразоно]-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-N-птолилацетамид (2d) получили аналогично гидразону **2a** из 1.65 г (10 ммоль) *n*-аминоацетофенона и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 2.76 г (61%), оранжевые кристаллы, т.пл. 194–195°C. УФ спектр, λ_{max} (log ϵ): 202 (4.88), 240 (4.51), 376 (4.20); 0.1 м HCl: 418 (4.31). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3040 (NH хелат), 1675 (COCH₃), 1640 (C=N), 1608 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37 с (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, CH₃–Ar), 2.76 с (3H, CH₃CO), 2.87 с (2H, H⁴), 7.23–8.04 м (12H_{аром}), 13.28 с (1H, NH), 14.02 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 452 (79) [M]⁺, 451 (100) [M – 1]⁺, 185 (69) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 158 (8) [C₁₁H₁₂N (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 106 (85) [C₇H₇NH]⁺, 106 (71) [C₇H₇NH]⁺, 91 (85) [C₇H₇]⁺, 43 (63) [CONH]⁺. Найдено, %: C 74.22; H 6.21; N 12.42. C₂₈H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: C 74.31; H 6.24; N 12.38. *M* 452.22.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-N-п-толил-2-(2-п-толигидразоно)-ацетамид (2e) получили аналогично гидразону **2a** из 1.05 г (10 ммоль) *n*-толуидина и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 2.71 г (64%), оранжевые кристаллы, т.пл. 192–193°C. УФ спектр, λ_{max} (log ϵ): 202 (4.89), 242 (4.46), 375 (4.53); 0.1 м HCl: 438 (4.32). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (NH хелат), 1640 (C=N), 1605 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.36 с (6H, 2CH₃), 2.35 с (3H, CH₃–Ar), 2.38 с (3H, CH₃–Ar), 2.86 с (2H, H⁴), 7.15–7.83 м (12H_{аром}), 13.46 с (1H, NH), 13.99 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 424 (85) [M]⁺, 423 (100) [M – 1]⁺, 185 (32) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 134 (7) [C₈H₈NO(CONHTol)]⁺, 106 (5) [C₇H₇NH]⁺, 91 (11) [C₇H₇]⁺, 43 (2) [CONH]⁺. Найдено, %: C 76.12; H 6.57; N 13.31. C₂₇H₂₈N₄O. Вычислено, %: C 76.39; H 6.65; N 13.20. *M* 424.54.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-N-п-толил-2-(2-м-толигидразоно)-ацетамид (2f) получили аналогично гидразону **2a** из 1.05 г (10 ммоль) *n*-толуидина и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 2.62 г (62%), оранжевые кристаллы, т.пл. 147–148°C. УФ спектр, λ_{max} (log ϵ): 202 (4.28), 240 (4.43), 372 (4.42); 0.1 м HCl: 431 (4.18). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (NH хелат), 1635 (C=N), 1605 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37 с (6H, 2CH₃), 2.36 с (3H, CH₃–Ar), 2.38 с (3H, CH₃–Ar), 2.80 с (2H, H⁴), 7.10–8.05 м (12H_{аром}), 13.45 с (1H, NH), 14.01 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 424 (55) [M]⁺, 423 (69) [M – 1]⁺, 185 (53) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 158 (7) [C₈H₈NO(CONHTol)]⁺, 91 (100) [C₇H₇]⁺, 43 (7) [CONH]⁺. Найдено, %: C 76.15; H 6.53; N 13.33. C₂₇H₂₈N₄O. Вычислено, %: C 76.39; H 6.65; N 13.20. *M* 424.54.

(Z)-2-[2-(4-бромфенил)гидразоно]-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-N-п-толил-ацетамид (2g) получили аналогично гидразону **2a** из 1.72 г (10 ммоль) *n*-броманилина и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 3.61 г (74%), оранжевые кристаллы, т.пл. 162–163°C. УФ спектр, λ_{max} (log ϵ): 203 (4.72), 240 (4.38), 370 (4.40); 0.1 м HCl: 426 (4.15). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3020 (NH хелат), 1635 (C=N), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37 с (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, CH₃–Ar), 2.80 с (2H, H⁴), 7.04–7.98 м (12H_{аром}), 13.38 с (1H, NH), 14.02 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 490 (55) [M + 2]⁺, 489 (100) [M + 1]⁺, 488 (72) [M]⁺, 487 (87) [M – 1]⁺, 185 (35) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 106 (11) [C₇H₇NH]⁺, 91 (15) [C₇H₇]⁺, 43 (7) [CONH]⁺. Найдено, %: C 63.72; H 5.03; Br 16.24; N 11.55. C₂₆H₂₅BrN₄O. Вычислено, %: C 63.81; H 5.15; Br 16.33; N 11.45. *M* 488.12.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-[2-(4-этоксифенил)гидразоно]-N-п-толил-ацетамид (2h) получили аналогично гидразону **2a** из 1.37 г (10 ммоль) *n*-этоксанилина (*n*-фенетидина) и 3.01 г (10 ммоль) амида **1**. Выход 3.36 г (74%), оранжевые кристаллы, т.пл. 117–118°C. УФ спектр, λ_{max} (log ϵ): 202 (4.79), 249 (4.37), 385 (4.46); 0.1 м HCl: 454 (4.20). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3020 (NH хелат), 1640 (C=N), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.36 с (6H, 2CH₃), 1.40 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.32 с (3H, CH₃–Ar), 2.82 с (2H, H⁴), 4.24 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.3 Гц), 7.17–8.05 м (12H_{аром}), 13.15 с (1H, NH), 14.03 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 455 (24) [M + 1]⁺, 454 (94) [M]⁺, 453 (83) [M – 1]⁺, 185 (52) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метилени-

имино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 158 (16) [C₁₁H₁₂N (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 121 (68) [C₆H₄OC₂H₅]⁺, 106 (100) [C₇H₇NH]⁺, 91 (62) [C₇H₇]⁺, 43 (17) [CONH]⁺, 29 (56) [C₂H₅]⁺. Найдено, %: С 73.87; Н 6.58; N 12.47. C₂₈H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: С 73.98; Н 6.65; N 12.33. *M* 454.24.

(E)-2-[2-(3-бромфенил)гидразоно]-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)ацет-амид (4a) получили аналогично гидразону **2a** из 1.72 г (10 ммоль) *n*-броманилина и 2.16 г (10 ммоль) амида **3**. Выход 3.22 г (81%), оранжевые кристаллы, т.пл. 190–191°C. УФ спектр, λ_{max} (log ε): 202 (4.38), 230 (4.28), 347 (4.18). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3470 (NH в составе NH₂), 3120 (NH хелат), 1650 (C=O в составе CONH₂), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.25 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 2.71 с (1H, H⁴), 2.80 с (1H, H⁴), 6.62 с (2H, CONH₂), 7.05–8.07 м (8H_{аром}), 10.60 с (1H, NH_{цикла}), 12.50 с (1H, NH), 13.75 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 400 (6) [M + 1]⁺, 399 (14) [M]⁺, 397 (12) [M – 2]⁺, 185 (10) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 183 (9) [C₆H₄BrN₂]⁺, 170 (14) [C₁₂H₁₂N (1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин)-3H при C¹]⁺, 158 (5) [C₁₁H₁₂N (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 156 (7) [C₆H₄Br]⁺, 44 (100) [CONH₂]⁺. Найдено, %: С 57.08; Н 4.67; Br 19.88; N 14.12. C₁₉H₁₉BrN₄O. Вычислено, %: С 57.15; Н 4.80; Br 20.01, N 14.03. *M* 399.28.

(E)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-[2-(4-нитрофенил)гидразоно]ацетамид (4b) получили аналогично гидразону **2b** из 1.38 г (10 ммоль) *n*-нитроанилина и 2.16 г (10 ммоль) амида **3**. Выход 2.87 г (94%), красные кристаллы, т.пл. 197–198°C. λ_{max} (log ε): 202 (4.12), 230 (4.07), 347 (4.18). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3470 (NH в составе NH₂), 3180 (NH хелат), 1660 (C=O в составе CONH₂), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 2.81 с (1H, H⁴), 2.83 с (1H, H⁴), 6.03 с (2H, CONH₂), 7.07–8.13 м (8H_{аром}), 10.60 с (1H, NH_{цикла}), 12.53 с (1H, NH), 13.90 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 365 (10) [M]⁺, 364 (21) [M – 1]⁺, 185 (10) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 170 (7) [C₁₂H₁₂N (1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин)-3H при C¹]⁺, 44 (100) [CONH₂]⁺, 30 (63) [NO]⁺. Найдено, %: С 62.38; Н 5.18; N 19.23. C₁₉H₁₉N₅O₃. Вычислено, %: С 62.46; Н 5.24; N 19.17. *M* 365.39.

(E)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-[2-(4-метоксифенил)-гидразоно]ацетамид

(4c) получили аналогично гидразону **2a** из 1.23 г (10 ммоль) *n*-метоксианилина (*n*-анизидина) и 2.16 г (10 ммоль) амида **3**. Выход 2.83 г (81%), оранжевые кристаллы, т.пл. 137–139°C. УФ спектр, λ_{max} (log ε): 202 (4.28), 235 (4.23), 360 (4.18). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3470 (NH в составе NH₂), 3130 (NH хелат), 1650 (C=O в составе CONH₂), 1605 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.23 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃), 2.67 с и 2.73 с (2H, H⁴), 3.65 с и 3.69 с (3H, CH₃O), 6.13 с (2H, CONH₂), 7.05–8.10 м (8H_{аром}), 10.05 с (1H, NH_{цикла}), 12.60 с (1H, NH), 13.70 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 351 (5) [M + 1]⁺, 350 (27) [M]⁺, 349 (39) [M – 1]⁺, 185 (15) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 107 (44) [C₆H₄OCH₃]⁺, 106 (23) [C₆H₄OCH₃ – 1]⁺, 44 (100) [CONH₂]⁺, 43 (49) [CONH]⁺, 28 (16) [CO]⁺, 15 (16) [CH₃]⁺. Найдено, %: С 68.47; Н 6.24; N 16.03. C₂₀H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 68.55; Н 6.33; N 15.99. *M* 350.17.

(E)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-[2-(4-этоксифенил)гидразоно]ацетамид (4d) получили аналогично гидразону **2a** из 1.35 г (10 ммоль) *n*-этоксанилина (*n*-фенетидина) и 2.16 г (10 ммоль) амида **3**. Выход 3.39 г (93%), оранжевые кристаллы, т.пл. 153–154°C. УФ спектр, λ_{max} (log ε): 202 (4.26), 235 (4.27), 360 (4.20). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3470 (NH в составе NH₂), 3140 (NH хелат), 1650 (C=O в составе CONH₂), 1605 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.3 Гц), 1.23 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃), 2.67 с и 2.73 с (2H, H⁴), 4.01 к (2H, CH₃CH₂, *J* 7.3 Гц), 6.13 с (2H, CONH₂), 7.07–8.17 м (8H_{аром}), 10.15 с (1H, NH_{цикла}), 12.60 с (1H, NH), 13.70 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 365 (15) [M + 1]⁺, 364 (72) [M]⁺, 363 (100) [M – 1]⁺, 185 (39) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин)]⁺, 184 (12) [C₁₂H₁₃N₂ (3,3-диметил-1-метиленимино-3,4-дигидроизохинолин – 1)]⁺, 158 (21) [C₁₁H₁₂N]⁺, 135 (41) [C₂H₅O·C₆H₄N]⁺, 121 (15) [C₆H₄OC₂H₅]⁺, 92 (15) [C₆H₄O]⁺, 44 (83) [CONH₂]⁺, 43 (39) [CONH]⁺, 15 (6) [CH₃]⁺. Найдено, %: С 69.12; Н 6.52; N 15.41. C₂₁H₂₄N₄O₂. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.64; N 15.37. *M* 364.19.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Вахрин М.И., Леготкина Г.И. А.с. 852865 (1981). СССР. *Б.И.* 1981, № 29.

- Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Вихарева Е.В., Вахрин М.И. *ХГС*. **2008**, *44*, 246. [Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Vikhareva E.V., Vakhrin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 184.] doi 10.1007/s10593-008-0030-8.
- Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС*. **2006**, *42*, 1382. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1200.] doi 10.1007/s10593-006-0226-8
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. Ред. Карцев В.Г. М.: ICSPF, **2008**, 7 (Изохинолины: химия и биологическая активность).
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. Ред. Карцев В.Г. М.: ICSPF, **2011**, 8 (Природные изохинолины: химия и биологическая активность).
- Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. *Гидразоны*. М.: Наука, **1974**.
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012**.
- Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС*. **1989**, *25*, 1239. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G. Vakhrin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1038.] doi 10.1007/BF004873052.
- Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*. М.: Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, **2006**, 396. [Pretsch E., Buhlmann P., Affolter C. *Structure determination of organic compounds*. Berlin, Heideberg, Springer-Verlag, 2000.]
- CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 00 CrysAlis171.NET).
- Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339. doi 10.1107/S0021889808042726.

The Reaction of Azocoupling for Enaminoamides of 3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Series with Aryldiazonium Salts

A. G. Mikhailovskii^a*, E. S. Pogorelova^a, N. N. Pershina^a, E. N. Liust^a, and M. V. Dmitriev^b,**

^a Perm State Pharmaceutical academy, 614990, Russia, Perm, ul. Polevaya 2
*e-mail: neorghim@pfa.ru

^b Perm State National Research University, 614990, Russia, ul. Bukireva 15
**e-mail: koh2@psu.ru

Received April 3, 2019; revised May 14, 2019; accepted May 30, 2019

The reaction of azocoupling for (*Z*)-2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene-*N*-(*p*-tolyl)-acetamide with aryldiazonium salts leads to (*Z*)-2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-yl)-*N*-(*p*-tolyl)-2-(2-arylhydrazono)-acetamides. The structure of hydrazone is proved by data of NMR ¹H and X-ray. In default of *N*-*p*-tolyl-substituent in amide's group the products of azocoupling exist in the solution as azo-hydrazo-tautomers. The electronic spectrums of absorbtion are researched.

Keywords: (*Z*)-2-(3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene-*N*-(*p*-tolyl)-acetamide, azocoupling with diazonium salts, (*Z*)-2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-yl)-*N*-(*p*-tolyl)-2-(2-arylhydrazono)-acetamides, default of *N*-*p*-tolyl, azo-hydrazo tautomerism